平成26年10月29日
厚生労働省専用第23会議室
午後5時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開 会

2. 審議事項

議題１　医薬品パリエット錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びにパリエット錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

（資料No.1）

議題２　医薬品オーファディンカプセル2mg、同カプセル5mg及び同カプセル10mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

（資料No.2）

議題３　医薬品アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL及び同硝子体内注射用キット40 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

（資料No.3）

議題４　医薬品インスリン　グラルギンBS注カート「リリー」及び同BS注ミリオペン「リリー」の毒薬又は劇薬の指定の要否について

（資料No.4）

議題５　carglumic acidを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

（資料No.5）

議題６　teduglutide（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否に

（資料No.6）

議題７　一酸化窒素を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

（資料No.7）

議題８　イソプロピル　ウノプロストンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

（資料No.8）

議題９　エクリズマブ（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

（資料No.9）

議題10　サリドマイドを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

（資料No.10）

3. 報告事項

議題１　医薬品インスリン　グラルギンBS注カート「リリー」及び同BS注ミリオペン「リリー」の製造販売承認について

（資料No.１１）

議題２　医薬品シュアポスト錠0.25 mg及び同錠0.5 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

（資料No.１２）

議題３　医薬品インデラル錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認について

（資料No.１３）

議題４　医薬品ミレーナ 52 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

（資料No.１４）

議題５　医療用医薬品の再審査結果について
（シンセロン錠8mg）

（資料No.１５）

4. その他

5. 閉　会

平成26年10月29日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 （会社名）	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	パリエット錠5mg 同　錠10mg	エーザイ㈱	製販 製販	承認 一変	ラベプラゾールナトリウム	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	―	4年	原体：非該当 製剤：非該当
審議	オーファディンカプセル2mg 同　カプセル5mg 同　カプセル10mg	アステラス製薬㈱	製販 製販 製販	承認 承認 承認	ニチシノン	高チロシン血症Ⅰ型を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	―	8年	原体：劇薬（指定予定） 製剤：劇薬（指定予定）
審議	アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL 同　硝子体内注射用キット40 mg/mL	バイエル薬品㈱	製販 製販	一変 一変	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	糖尿病黄斑浮腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	―	残余（平成32年9月27日まで）	原体：劇薬（指定済み） 製剤：劇薬（指定済み）
報告	インスリン　グラルギンBS注カート「リリー」 同　BS注ミリオペン「リリー」	日本イーライリリー㈱	製販 製販	承認 承認	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン　グラルギン後続1］	インスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果とするバイオ後続品	―	―	原体：劇薬（指定予定） 製剤：劇薬（指定予定）
報告	シュアポスト錠0.25 mg 同　錠0.5 mg	大日本住友製薬㈱	製販 製販	一変 一変	レパグリニド	2型糖尿病を効能・効果とする新効能医薬品	―	残余（平成31年1月20日まで）	原体：劇薬（指定済み） 製剤：劇薬（指定済み）
報告	インデラル錠10mg 同　錠20mg	アストラゼネカ㈱	製販 製販	一変 一変	プロプラノロール塩酸塩	右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	―	原体：劇薬（指定済み） 製剤：劇薬（指定済み）
報告	ミレーナ 52 mg	バイエル薬品㈱	製販	一変	レボノルゲストレル	月経困難症の効能・効果を追加とする新効能医薬品	事前評価済公知申請	―	原体：非該当 製剤：非該当

申請品目の概要

申　請　者	販　売　名	取扱い
エーザイ株式会社	①パリエット錠 5mg、②同錠 10mg	①新規承認、②一部変更 部会：審議／分科会：報告

項目	内容
一　般　名	ラベプラゾールナトリウム
効 能 ・ 効 果	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 （下線部追記）
用 法 ・ 用 量	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与することができる。 （追記部分のみ）
申 請 年 月 日	平成 25 年 11 月 28 日
再 審 査 期 間	4 年（新効能医薬品）
承 認 条 件	市販直後調査
そ　の　他	―
概要	［対象疾患］ ・アスピリンは血液が固まるのを抑制する作用を持ち、低用量で血栓・塞栓形成の抑制に用いられるが、副作用として消化管の粘膜を障害することがある。 ・国内ガイドラインにおいて、低用量アスピリン投与時の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の再発抑制にはプロトンポンプ阻害薬の使用が推奨されている。 ・本邦における低用量アスピリン服用患者数の明確なデータはないが、消化性潰瘍の既往歴がある低用量アスピリン服用患者数は最大で年間 104 万人と推定される。 ［開発の経緯］ ・本剤は、1997 年に胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の効能・効果で承認されている。 ・今般、国内臨床試験において、他効能の用量よりも低用量で有効性及び安全性が確認されたことをうけて、効能・効果の追加及び新規用量の追加に係る申請が行われた。 ［作用機序・特徴］ ・本剤はプロトンポンプ阻害薬であり、胃酸の生成に関わるプロトンポンプを抑制することで、胃酸の分泌を抑制する。 ・本剤は主に非酵素的に代謝されるため、他のプロトンポンプ阻害薬と比較して、併用投与される薬物の代謝への影響が少ないと考えられる。 ［類薬］ ・ランソプラゾール（タケプロンカプセル他）、エソメプラゾールマグネシウム水和物（ネキシウムカプセル他）

	［臨床上の位置づけ］ ・低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制における新たな治療選択肢の1つとなり得る。 ［海外の開発状況］ ・2012年11月時点で海外102の国又は地域で承認されているが、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能・効果で承認されている国又は地域はない。

申請品目の概要

申　請　者	販　売　名	取扱い
アステラス製薬株式会社	オーファディンカプセル2mg、同カプセル5mg、同カプセル10mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告

一　般　名	ニチシノン
効能・効果	高チロシン血症Ⅰ型
用法・用量	通常、ニチシノンとして1日1mg/kgを2回に分割して経口投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日2mg/kgを上限とする。
申請年月日	平成25年12月25日
再審査期間	8年（新有効成分含有医薬品）
承認条件	全例調査、市販直後調査
そ　の　他	未承認薬・適応外薬検討会議の検討を踏まえ、開発企業を公募したもの
概要	［対象疾患］ ・遺伝性高チロシン血症Ⅰ型（以下、「HT-1」）は常染色体劣性遺伝疾患であり、チロシン分解経路の最終段階にある酵素、フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼが欠損することで有毒な中間体及び代謝物が蓄積し、重度肝機能障害、凝固障害、神経症状、腎尿細管機能障害の発現や肝細胞癌の発症リスクを有する。 ・HT-1の治療法として、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法があるが、食事療法のみでは疾患の進行を防ぐことはできず、食事療法のみで治療した患者の2年及び4年生存率は、生後2ヵ月未満で症状が発現した患者ではともに29％にすぎず、生後2〜6ヵ月で症状が発現した患者では74及び60％である。 ・2014年7月現在、本邦で確認されているHT-1患者は1例である。 ［開発の経緯］ ・本剤は医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発企業が公募された。 ［作用機序・特徴］ ・本剤はチロシン分解経路の第二段階にある酵素、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することで、有害な中間体の産生・蓄積を抑制する。 ［類薬］ ・本邦において「高チロシン血症Ⅰ型」を効能・効果として承認されている医薬品はない。 ［臨床上の位置づけ］ ・本邦において類薬がなく、海外では本剤がHT-1の標準的治療薬として使用されている実態があること等から、本剤は本邦においてもHT-1の標準的治療薬になりうる。 ［海外の開発状況］ ・2014年7月時点で、米国及び欧州を含む8の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申　請　者	販　売　名	取扱い
バイエル薬品 株式会社	①　アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL ②　アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一　般　名	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫　（下線部今回追加）	
用法・用量	糖尿病黄斑浮腫 アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2 mg（0.05 mL）を 1 ヵ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 ヵ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヵ月以上あけること。 （今回追加分のみ、下線部追加）	
申請年月日	平成 26 年 2 月 27 日	
再審査期間	初回承認時（平成 24 年 9 月 28 日）における再審査期間の残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）	
承認条件	市販直後調査	
そ　の　他	－	
概要	［対象疾患］ ・　糖尿病黄斑浮腫（DME）は、糖尿病による合併症の 1 つである糖尿病網膜症が進行したものであり、血管内皮増殖因子（VEGF）の増加に伴い、血管透過性の亢進により網膜における黄斑という部分がむくんで、浮腫を生じることが主な病態と考えられている。 ・　本邦における糖尿病黄斑浮腫の患者数は、推定 10 万人程度。 ［開発の経緯］ ・　本剤は、本邦においては 2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の効能・効果で初めて承認された。 ・　今般、日本人において DME に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行ったもの。 ［作用機序・特徴］ ・　本剤は、VEGF 阻害薬であり、ヒト免疫グロブリン G1 の Fc ドメインにヒト VEGF 受容体の細胞外ドメインを結合した組換えタンパク質である。 ・　本薬は、当該疾患の原因である血管透過性亢進及び糖尿病網膜症の進展に関与し、血管新生や炎症を引き起こす VEGF に対して、直接的に作用することが考えられている。 ［類薬］ ・　既承認の薬剤として、VEGF 阻害薬のラニビズマブ（ルセンティス硝子体内注射液）、副腎皮質ホルモン剤のトリアムシノロンアセトニド（マキュエイド硝子体内注用）がある。	

	［臨床上の位置づけ］ ・ 類薬であるラニビズマブと同様の位置づけで、治療選択肢を増やすもの。 ［海外の開発状況］ ・ 2014 年 8 月現在、DME の効能・効果にて、米国、EU 及びコロンビアにて承認されている。

申請品目の概要

申　請　者	販　売　名	取扱い
日本イーライリリー株式会社	インスリン　グラルギンBS注カート「リリー」、同注ミリオペン「リリー」	新規承認 部会：報告／分科会：文書報告

項目	内容
一　般　名	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン　グラルギン後続1］
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。
申請年月日	平成25年12月24日
再審査期間	なし
承認条件	なし
その他	バイオ後続品（先行バイオ医薬品：ランタス®注カート他）
概要	［対象疾患］ ・糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とする疾患であり、神経障害や網膜症、腎症等の合併症を伴う。本剤は糖尿病のうち、1型糖尿病や血糖コントロールが不良等のインスリン療法の適応となる患者に投与される。 ・本剤の推定使用人数は市販後1年目で3万人、市販後3年目で20万人とされている。 ［開発の経緯］ ・先行バイオ医薬品であるランタス®注は、2003年に本邦での承認を取得。 ［作用機序・特徴］ ・インスリン受容体に結合し、末梢におけるグルコースの取り込み及び肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。 ・天然由来のインスリンの構造を一部改変することにより、血中への移行が緩徐となり、24時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。 ［類薬］ ・インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）（ランタス®注カート他：サノフィ株式会社） ・インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）（トレシーバ®注ペンフィル®他：ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社） ・インスリン　デテミル（遺伝子組換え）（レベミル®注ペンフィル®他：ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社） ［臨床上の位置づけ］ ・インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）のバイオ後続品。 ［海外の開発状況］ ・2014年7月現在、欧州、米国及びその他5カ国において審査中であり、現時点で承認されている国はない。

申請品目の概要

申　請　者	販　売　名	取扱い
大日本住友製薬株式会社	シュアポスト錠 0.25mg、同錠 0.5mg	一部変更 部会：報告／分科会：－

一　般　名	レパグリニド
効能・効果	2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (3) 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (4) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 （下線部削除）
用法・用量	通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25 mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5 mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1 mgまで増量することができる。 （変更なし）
申請年月日	平成 25 年 12 月 25 日
再審査期間	初回申請（平成 23 年 1 月 21 日承認）の残余期間（平成 31 年 1 月 20 日）
承認条件	なし
そ　の　他	－
概要	[対象疾患] ・本邦において、糖尿病が強く疑われる人は男性の約 16 %（約 1000 万人）、女性の約 8 %（約 500 万人）（平成 23 年度国民健康・栄養調査） [開発の経緯] ・本剤は 2011 年に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（食事・運動療法、又は食事・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤（α-GI）の使用で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で承認され、2013 年にはビグアナイド系薬剤（BG）又はチアゾリジン系薬剤（TZD）との併用に係る効能・効果が追加されている。 ・本申請にあたり「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて臨床試験が実施されている。今般、医療現場で本剤との併用が想定され得る他の経口血糖降下薬との併用療法の有効性が確認されたことから、効能・効果を「2 型糖尿病」に変更する一変申請がなされた。 [作用機序・特徴] ・本剤は速効型インスリン分泌促進薬であり、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進し、血糖を降下させる。 [類薬] ・ミチグリニドカルシウム水和物（グルファスト錠）(2 型糖尿病)、ナテグリニド（スターシス錠）(2 型糖尿病の単独療法、α-GI、BG 及び TZD 併用)

	[臨床上の位置づけ] ・類薬と同様の位置づけだが、併用効能の制限がなくなるため、ミチグリニドカルシウム水和物と同様に、より広範な患者の治療選択肢となり得る。 [海外の開発状況] ・2014年6月現在、欧米を含む世界100カ国以上で承認されている。

申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- **本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。**
- **その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。**

申請者	販売名	取扱い
アストラゼネカ株式会社	インデラル錠 10 mg、同錠 20 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし

一般名	プロプラノロール塩酸塩
効能・効果	本態性高血圧症（軽症～中等症） 狭心症 褐色細胞腫手術時 期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防 片頭痛発作の発症抑制 <u>右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制</u> （下線部今回追加）
用法・用量	1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30～60 mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は 120 mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60 mg、90 mg と漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 3. 期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30 mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60 mg、90 mg と漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 効果不十分な場合には 1 日 4 mg/kg まで増量することができるが、1 日投与量として 90 mg を超えないこと。

	4.　片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20〜30 mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60 mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。 5.　右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合 通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5〜2 mg/kgを、低用量から開始し、1日3〜4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4 mg/kgまで増量することができる。 （下線部今回追加）
申請年月日	平成26年6月27日
再審査期間	なし
承認条件	なし
その他	公知申請（未承認薬・適応外薬検討会議にて公知該当性確認済み）

※右心室流出路（心臓から肺につながる血管）が狭窄すると、肺への血液供給が減少するため、低酸素発作をもたらす。先天的に右心室流出路が狭窄する疾患として、主にファロー四徴症が知られる。ファロー四徴症の年間発生者数は約556人/年との報告がある。
※本薬は、β受容体を遮断し血管を拡張することで、低酸素発作を改善する。

※日本小児循環器学会からの要望はファロー四徴症への開発だったが、未承認薬・適応外薬検討会議における検討で、適応疾患をファロー四徴症に限定する必要がなく、より対象範囲が広い「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」とすることが適切とされた。

申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取扱い
バイエル薬品株式会社	ミレーナ 52 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし
一般名	レボノルゲストレル	
効能・効果	避妊 過多月経 月経困難症（下線部追加）	
用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。 （変更なし）	
申請年月日	平成26年6月27日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	公知申請（未承認薬・適応外薬検討会議にて公知該当性確認済み）	

※「月経困難症」とは、月経時の症状のうち、日常生活に支障が生じるほどのものをいう。症状としては下腹部痛、腰痛、吐き気、倦怠感などがある。潜在患者数は160万人と推定される。
※本剤は、女性ホルモンの一種（黄体ホルモン）を、子宮内に持続的に放出するもの。

希少疾病用医薬品の概要

名　　　称	carglumic acid
申　請　者	株式会社ポーラファルマ
予定される効能・効果	下記疾患が関与すると考えられる血中アンモニア濃度の上昇抑制 N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症
疾病の概要	本剤の対象疾患は、尿素サイクルに含まれるN-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）の欠損又は阻害により高アンモニア血症を引き起こし、脳浮腫等による死亡や重篤な神経への後遺症を引き起こす疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件 １．我が国における対象患者数が５万人未満であること。 ２．医療上、特に必要性が高いこと。 ３．開発の可能性が高いこと。	
患　者　数	対象疾患の総患者数は推定100人程度（５万人未満を満たす）
医療上の必要性	・対象疾患による高アンモニア血症の治療には、食事療法、血液透析、肝移植等の対症療法がある。しかし、食事療法は成長への悪影響等が、血液透析は感染症等が、肝移植は適合するドナーの確保や移植後の感染症対策等が問題とされる。 ・薬物療法では尿素サイクル以外の経路でアンモニアを排泄するフェニル酪酸ナトリウムがあるが、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症に関する効能・効果はない。また、その投与によって必須アミノ酸が減少し、発育障害等を引き起こす可能性が指摘されている ・本剤はN-アセチルグルタミン酸の類似体であり、尿素サイクルを直接活性化することで高アンモニア血症を改善する効果が期待される。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・海外では、2003年に欧州、2010年に米国においてNAGS欠損症に対する治療薬として承認され、さらに2011年に欧州においてイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症に対する治療薬として承認されている。また、現在米国においてメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症及び尿素サイクル異常症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験が実施中である。 ・国内では、NAGS欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施予定である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名　　　　　称	Teduglutide
申　　請　　者	NPS Pharma Japan 株式会社
予定される効能・効果	短腸症候群
疾　病　の　概　要	本疾患は、外科手術による腸管切除や先天性の腸管欠損、疾病に伴う腸管吸収能の欠如により、腸管からの主要栄養素等の吸収が著しく傷害され、高度の栄養失調、下痢及び脱水をきたす疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1．我が国における対象患者数が５万人未満であること。 2．医療上、特に必要性が高いこと。 3．開発の可能性が高いこと。	
患　　者　　数	短腸症候群の総患者数は推定 1,000 人未満（５万人未満を満たす）
医療上の必要性	・短腸症候群患者の適応を有する医薬品は承認されておらず、その治療は食事療法等による残された小腸の機能の最適化を主とするが、多くの患者は経静脈栄養及び補液（PN/I.V.）による継続的な水分・栄養補給が必要となる。 ・PN/I.V. は腸管機能に対する直接的な効果はなく、また、感染症や肝障害等の重篤な合併症が問題となる。 ・本剤は、小腸の構造及び機能を修復・改善する体内ペプチド（ヒトグルカゴン様ペプチド 2）の遺伝子組換え製剤であり、PN/I.V. からの離脱や依存度を低減する効果が期待される。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・海外では 2012 年に本剤が米国及び EU で短腸症候群の治療薬として承認されている。また、小児臨床試験が実施中である。 ・国内では 16 歳以上の短腸症候群の日本人患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施中である。また、現在実施中の海外小児試験の成績が得られた後、国内臨床試験を計画する予定である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名　　　称	一酸化窒素　［販売名：アイノフロー吸入用］
申　請　者	アイノセラピューティックス　エルエルシー
予定される効能・効果	成人、および小児（新生児を含む）に対する心臓手術の術前、術中および術後における、肺動脈圧低下、右室機能改善および肺の酸素化改善を目的とした肺高血圧の治療
疾病の概要	・心臓手術の周術期には、発作的に肺動脈が収縮し、肺高血圧症を呈する場合がある。肺高血圧症により右心不全を合併すると、致死的なうっ血（血流の停滞）や血圧低下をもたらすおそれがある。
○希少疾病用医薬品の指定条件 １．我が国における対象患者数が５万人未満であること。 ２．医療上、特に必要性が高いこと。 ３．開発の可能性が高いこと。	
患　者　数	多く見積もっても 24,000 人程度（５万人未満を満たす）
医療上の必要性	・心臓手術の周術期における肺高血圧症に対しては、速やかに肺血管を拡張させる必要であるが、ニトログリセリン等の既存の医薬品は、全身血圧を低下させてしまう問題がある。 ・血管拡張作用を有する一酸化窒素ガスを、直接、気道から吸入させることにより、肺局所に対して、血管拡張をもたらすことが可能である。 ・本邦における各種ガイドラインでも、本薬の使用について記載がなされているところ。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・欧州では、公表文献を使用した審査が行われ、既に承認されている。 ・国内では、心臓手術の周術期患者を対象とした非盲検非対称試験が実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名　　称	イソプロピル　ウノプロストン　[販売名：レスキュラ点眼液]
申　請　者	株式会社アールテック・ウエノ
予定される効能・効果	網膜色素変性
疾病の概要	・ 網膜色素変性は、遺伝子変異により、出生時には正常に機能している視細胞が加齢とともに変性消失する疾患。 ・ 発病初期には、視細胞のうち暗視野で機能する杆体細胞が主に障害され、夜盲及び視野狭窄が生じる。病態が進行すると、明視野で機能する錐体細胞にも障害が及び、視力が低下し、失明に至ることもある。 ・ 視細胞の細胞死が生じる機序は明確になっていないが、血管収縮物質エンドセリンの血漿中濃度が高値であることが報告されており、脈絡膜の循環障害が錐体細胞の変性の一因と考えられている。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1．我が国における対象患者数が５万人未満であること。 2．医療上、特に必要性が高いこと。 3．開発の可能性が高いこと。	
患　者　数	15,700～38,000 人程度（５万人未満を満たす）
医療上の必要性	・ 現在、「網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善」の効能・効果で、ヘレニエンが承認されているが、視野狭窄及び視力障害の改善又は進行抑制に対する有効性を示す試験成績は報告されておらず、網膜色素変性に対して確立した治療法は存在しない。 ・ 本剤は、点眼投与により収縮血管を拡張し、循環を改善することによって神経細胞を保護し、疾患の進行を抑制することが期待できる。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・ 網膜色素変性患者を対象とした国内第Ⅱ相試験が実施され、有効性及び安全性が認められた。 ・ 現在、国内第Ⅲ相試験を実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名　　　　称	エクリズマブ（遺伝子組換え）　［販売名：ソリリス点滴静注］
申　請　者	アレクシオン ファーマ合同会社
予定される効能・効果	NMO-IgG陽性の再発性視神経脊髄炎（NMO）の再発抑制
疾病の概要	・ 視神経脊髄炎（NMO）は、主として視神経及び脊髄を障害する重度の炎症性自己免疫性疾患であり、視神経炎及び脊髄炎の再発を繰り返すことにより、失明、対麻痺等の持続的な神経学的機能障害が生じる場合がある。 ・ 多くは30歳代後半から40歳代前半に発症し、1年以内に55%、3年以内に80%の患者で再発する。 ・ NMOの病因として、アストロサイト（脳内の神経伝達と血管収縮の調節を行う細胞）に存在するタンパク質のアクアポリン４を抗原とする免疫グロブリンのNMO-IgGが、免疫反応を媒介するタンパク質である補体を活性化することが考えられている。
○希少疾病用医薬品の指定条件 １．我が国における対象患者数が５万人未満であること。 ２．医療上、特に必要性が高いこと。 ３．開発の可能性が高いこと。	
患　者　数	推定4,000人以下（５万人未満を満たす）
医療上の必要性	・ 現在、本邦においてNMOに対する効能・効果を有する治療薬はなく、再発予防を目的として、ステロイド、免疫抑制薬（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル等）及び抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ等）が使用されているが、十分な再発予防効果は得られていない。 ・ 本薬の作用機序としては、終末補体の活性化を抑制することで、補体を介した細胞障害を阻害してNMOの再発を減少することが考えられている。 ・ 本薬の有効性及び安全性が検証されれば、NMOの治療に新たな選択肢を与えることが期待される。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・ 米国において実施された第Ⅰ／Ⅱ相試験において、本薬の有効性が認められた。 ・ 現在、国際共同第Ⅲ相試験が実施されており、本邦からも参加している。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名　　　　称	サリドマイド　[販売名：サレドカプセル]
申　請　者	藤本製薬株式会社
予定される効能・効果	クロウ・深瀬症候群
疾　病　の　概　要	・ クロウ・深瀬症候群は、多発性骨髄腫の類縁疾患として知られており、多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、浮腫、腹水等の症状を呈する全身性疾患である。 ・ 病因は不明な点が多いが、単クローン性形質細胞の増殖とそれに伴う血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の過剰分泌が主な病因と推定されている。

○希少疾病用医薬品の指定条件

1．我が国における対象患者数が５万人未満であること。
2．医療上、特に必要性が高いこと。
3．開発の可能性が高いこと。

患　者　数	・ 推定 340 人（５万人未満を満たす）
医療上の必要性	・ クロウ・深瀬症候群に対する治療としては、形質細胞腫に対する放射線療法や、副腎皮質ステロイド、多発性骨髄腫の治療に準じた MP（メルファラン・プレドニゾロン）療法などの化学療法が実施されており、近年はメルファランを用いた治療法が中心となっているが、その効果は限定的であり、長期投与による二次発がんの可能性も指摘されている。 ・ 近年、自家末梢血幹細胞移植の有用性が報告されているが、移植療法は高齢者や腎障害等の多臓器病変を有する患者には施行できない。そのため、自家末梢血幹細胞移植非適応症例に対する新たな治療薬が望まれている。 ・ 本薬は、血管新生、血管透過性亢進などの作用を持つ VEGF の産生を抑制する作用があり、本疾患で特徴的に見られる浮腫、腹水等の臨床症状の改善に関与すると考えられるほか、日本人の本疾患患者に投与した臨床研究では、VEGF の減少及び神経症状の改善等が認められている。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・ 国内において、自家末梢血幹細胞移植非適応のクロウ・深瀬症候群患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験が実施されているほか、クロウ・深瀬症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としての有効性・安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施されている。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

平成26年10月29日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	シンセロン錠8mg	杏林製薬株式会社	インジセトロン塩酸塩	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）	８年	平成16年１月29日

様式 3

（新聞発表用）

1	販売名	インスリン グラルギンBS注カート「リリー」 インスリン グラルギンBS注ミリオペン®「リリー」
2	一般名	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続1］
3	申請者名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・含量	インスリン グラルギンBS注カート「リリー」 1カートリッジ中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続1］300単位 インスリン グラルギンBS注ミリオペン「リリー」 1キット中 インスリン グラルギン(遺伝子組換え)［インスリン グラルギン後続1］300単位
5	用法・用量	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。
6	効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
8	備考	添付文書（案）を、別紙として添付 本剤は、ランタス®注のバイオ後続品である。 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 劇薬、処方箋医薬品

20xx年xx月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87 2492

持効型溶解インスリンアナログ製剤

劇薬
処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

インスリン グラルギンBS注カート「リリー」
インスリン グラルギンBS注ミリオペン®「リリー」

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

Insulin Glargine BS Inj. [Lilly]
インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
［インスリン グラルギン後続1］注射液

貯　法：遮光、2～8°Cで保存
使用期限：外箱等に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. **低血糖症状を呈している患者**
2. **本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者**

【組成・性状】

販売名		インスリン グラルギンBS注カート「リリー」	インスリン グラルギンBS注ミリオペン「リリー」
形態		カートリッジ	キット（カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット）
成分・含量（1カートリッジ又は1キット中）		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続1］300単位	
	添加物	濃グリセリン 51 mg m-クレゾール 8.1 mg 酸化亜鉛（亜鉛含量として） 90 μg pH調節剤 適量	
性状・剤形		無色澄明の液（注射剤）	
pH		3.5～4.5	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約0.8	

【効能・効果】
インスリン療法が適応となる糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【用法・用量】
通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
2. 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
3. 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合：
(1) 以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性［「薬物動態」の項参照］を考慮の上慎重に行うこと。
 1) 1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
 2) 1日2回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、使用経験がない。
(2) 中間型インスリン製剤からインスリン グラルギン製剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。
4. 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合：
投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［「薬物動態」の項参照］を考慮の上慎重に行うこと。
5. ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 2) 妊婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 5) 激しい筋肉運動
 6) 過度のアルコール摂取者
 7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「相互作用」の項参照］
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4) 自律神経障害の患者［アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。］

2. 重要な基本的注意
(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
(2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。［「副作用」の項参照］
(4) 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ24時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。［「薬物動態」及び「薬効薬理」の項参照］
(5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。

高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。［「重要な基本的注意」の項参照］ 併用する場合は血糖値その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン		肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序は不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が減少したとの報告がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状［「副作用」の項参照］、又は減弱による高血糖症状［「重要な基本的注意」の項参照］があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、成長ホルモン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4. 副作用

承認時までに実施された1型糖尿病患者を対象とした第III相国際共同試験（52週間投与）の安全性評価対象症例268例（日本人49例）及び2型糖尿病患者を対象とした外国第III相試験（24週間投与）の安全性評価対象症例376例の計644例中43例（6.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。主なものは、低血糖（12例：1.9%）、体重増加（11例：1.7%）、注射部位疼痛（4例：0.6%）、そう痒症（4例：0.6%）であった。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖（1.9%）：低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異

常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注]）、血管神経性浮腫（頻度不明[注]）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注）ランタス®の添付文書で報告されている副作用

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明[注]	0.1~5%未満
過敏症	蕁麻疹	そう痒症、発疹
神経系		味覚異常
肝臓	肝機能異常［AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等］	
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
注射部位	注射部位反応（浮腫、発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等））	注射部位反応（疼痛、そう痒感、硬結、結節）
その他	ナトリウム貯留	体重増加、浮腫

注）ランタス®の添付文書で報告されている副作用

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明である。

7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 過量投与
(1) 徴候・症状
低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。［「副作用」の項参照］
(2) 処置
低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。［「副作用」の項参照］
1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2) ブドウ糖を静脈内投与する。
3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意
(1) 投与時
〈カート〉
a 本剤は無色澄明な液剤である。液中に塊が見られた場合は使用しないこと。
b 使用開始前にインスリン製剤のラベルを確認し、本剤と他のインスリン製剤とを取り間違えないようにすること。
c 本剤は必ず弊社専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。
d 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
e 1本を複数の患者に使用しないこと。

〈ミリオペン〉
a 本剤は無色澄明な液剤である。液中に塊が見られた場合は使用しないこと。
b 使用開始前にインスリン製剤のラベルを確認し、本剤と他のインスリン製剤とを取り間違えないようにすること。
c 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。
d 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
e 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。［本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。］
f 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
g 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位
皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3 cm離して注射すること。

(3) 投与経路
静脈内に投与しないこと。
皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

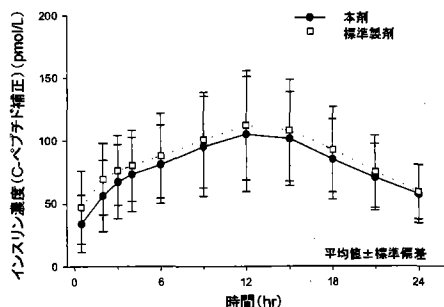
(4) 保存時
〈カート〉
a 凍結を避け、2～8°Cで遮光保存すること。
b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。
c 使用開始後は、30°C以下の室温で、高温および直射日光を避けて保存すること。
d 使用開始後28日以内に使用すること。

〈ミリオペン〉
a 凍結を避け、2～8°Cで遮光保存すること。
b 使用開始後は、30°C以下の室温で、高温および直射日光を避けて保存すること。冷蔵庫に保存しないこと。
c 使用開始後28日以内に使用すること。

10. その他の注意
1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。
2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

外国人での成績
24時間正常血糖クランプ法実施下で、健康成人に本剤又は標準製剤[注1] 0.5単位/kg [注2] を単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（C-ペプチド補正）及び血糖降下作用（最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量）の結果を以下に示す[2]。
注1) 標準製剤：ランタス
注2) 本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照

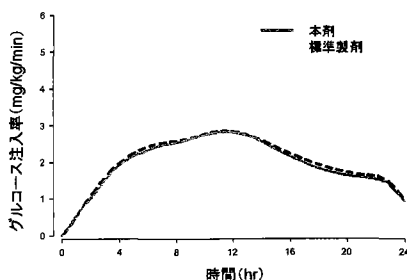
1. 血清中インスリン濃度（C-ペプチド補正）
薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$及びC_{max}）について、本剤の標準製剤に対する最小二乗幾何平均値の比の90%信頼区間は80～125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

≪本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の血清中インスリン濃度（C-ペプチド補正）推移（4期クロスオーバー法）≫

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の薬物動態パラメータ（4期クロスオーバー法）

	N[注1] (n)	$AUC_{0\text{-}24}$ (pmol•h/L)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pmol•h/L)	C_{max} (pmol/L)	T_{max}[注2] (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
本剤	78 (156)	1820[注3] (40)	2830[注4] (39)	113 (39)	12.0 (2.0-24.0)	9.83[注4] (66)
標準製剤	78 (156)	1980[注5] (36)	2930[注6] (41)	119 (34)	12.0 (0.5-21.0)	9.75[注6] (61)

幾何平均値（CV%）

注1) N＝被験者数、n＝パラメータ数
注2) 中央値（範囲）
注3) n＝154
注4) n＝149
注5) n＝155
注6) n＝152

2. 血糖降下作用
最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量について、本剤の標準製剤に対する最小二乗幾何平均値の比の95%信頼区間は80～125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

≪本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後のグルコース注入率の推移（4期クロスオーバー法）≫

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量（4期クロスオーバー法）

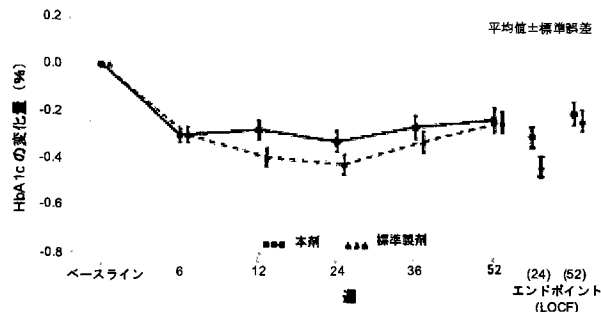
	N[注1] (n)	最大グルコース注入率 (mg/kg/min)	累積グルコース注入量 (mg/kg)
本剤	78 (156)	2.87 (46)	2590 (45)
標準製剤	78 (156)	2.89 (41)	2720 (39)

幾何平均値（CV%）

注1) N＝被験者数、n＝パラメータ数

【臨床成績】

1型糖尿病試験成績（第III相国際共同試験）[3]
成人1型糖尿病患者を対象としたインスリンリスプロ1日3回食前皮下投与併用時における本剤と標準製剤（ランタス）1日1回皮下投与を比較する、無作為化、非盲検、第III相国際共同試験［本剤群269例（日本人49例）、標準製剤群267例（日本人51例）］を実施した。主要評価項目である24週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（本剤群−標準製剤群）は0.108%（95%信頼区間：-0.002～0.219%）[注]であり、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された（非劣性マージン：0.4%）。
さらに、52週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（本剤群−標準製剤群）は0.020%（95%信頼区間：-0.099～0.140%）[注]であり、24週時と同様の結果が得られた。
また、本剤群と標準製剤群間で抗体価は類似しており、抗体価とHbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率及び頻度との間には関連がなかった。

注）実施国、投与群、基礎インスリン投与時間（日中、夕方／就寝前）、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

≪HbA1cの変化量の推移≫

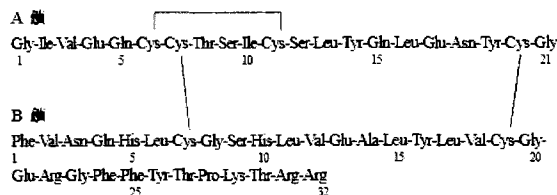
【薬効薬理】

インスリン グラルギンは、中性のpH領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。インスリン グラルギンの注射剤である本剤は酸性（約pH4）の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると中和され微細な沈殿物を形成する。この沈殿物からインスリン グラルギンが緩徐に放出されることから、その血中濃度推移はなめらかで明らかなピークを示さず予測可能であり、作用がほぼ24時間持続する。
In vitroにおけるインスリン受容体及びIGF-1受容体に対する結合親和性は、本剤とランタスで同程度であった[4]。
インスリン グラルギンは、インスリン受容体に対してインスリンと同程度の結合親和性を示し、インスリン受容体を介してインスリンと同様の作用を示すと考えられる[4]。
インスリン及びインスリン グラルギンを含むそのアナログの主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びそのアナログは、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続1］（JAN）
Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1]
分子式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$
分子量：6062.89
構造式：

A鎖
Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Gly
1 5 10 15 21

B鎖
Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-
1 5 10 15 20
Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr-Arg-Arg
25 32

性　状：白色の粉末又は塊である。水、アセトニトリル及びエタノール(99.5)にはほとんど溶けない。吸湿性である。
等電点：約6.8

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤 3 mL（100単位/mL）：2カートリッジ
注射剤 3 mL（100単位/mL）：2キット

【主要文献及び文献請求先】

1) Herings, R. M.C. et al. : Lancet, 345, 1195, (1995)
2) 社内資料：外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験
3) 社内資料：1型糖尿病患者における第III相国際共同試験
4) 社内資料：In vitro受容体結合親和性

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

®：登録商標

（新聞発表用）

1	販売名	シュアポスト錠 0.25 mg、シュアポスト錠 0.5 mg
2	一般名	レパグリニド
3	申請者名	大日本住友製薬株式会社
4	成分・含量	シュアポスト錠 0.25 mg（1 錠中レパグリニド 0.25 mg 含有） シュアポスト錠 0.5 mg（1 錠中レパグリニド 0.5 mg 含有）
5	用法・用量	通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25 mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25〜0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1 mg まで増量することができる。 （変更なし）
6	効能・効果	2 型糖尿病<u>における食後血糖推移の改善</u> <u>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</u> <u>(1) 食事療法・運動療法のみ</u> <u>(2) 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用</u> <u>(3) 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</u> <u>(4) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</u> （下線部は今回削除）
7	備考	・「添付文書（案）」を別紙として添付 本剤は、速効型インスリン分泌促進薬であり、効能・効果を「2 型糖尿病」に変更する申請を行った。 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**20XX年X月改訂(第5版)
*2013年2月改訂

日本標準商品分類番号
873969

劇薬
処方箋医薬品注)

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意−医師等の処方箋により使用すること

速効型インスリン分泌促進剤

シュアポスト®錠0.25mg
シュアポスト®錠0.5mg

SUREPOST®
レパグリニド錠

	錠0.25mg	錠0.5mg
承認番号	22300AMX00414	22300AMX00415
薬価収載	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年5月	2011年5月
** 効能追加	20XX年X月	
* 国際誕生	1997年12月	

禁忌(次の患者には投与しないこと)
(1)重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
(2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
(3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
(4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	シュアポスト錠0.25mg				シュアポスト錠0.5mg		
有効成分	1錠中レパグリニド0.25mg				1錠中レパグリニド0.5mg		
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム				結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	淡赤色の割線入り素錠				白色の割線入り素錠		
外形	DS 232				DS 233		
大きさ	短径(mm)	長径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	5.0	7.0	2.3	95	6.0	2.5	95
識別コード	DS232				DS233		

■効能・効果

**2型糖尿病

【効能・効果に関連する使用上の注意】
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

■用法・用量

通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25〜0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
本剤は食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(10分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食事の30分以上前の投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。重度の肝機能障害のある患者には低用量(1回0.125mg)から投与を開始するなど、慎重に投与すること。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。〕
(2)重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者への投与経験はない。〕
**(3)インスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)〕
(4)次に掲げる患者又は状態
**1)虚血性心疾患のある患者〔外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。(「重大な副作用」の項参照)〕
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害〔低血糖を起こすおそれがある。〕
4)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
5)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
6)過度のアルコール摂取〔低血糖を起こすおそれがある。〕
7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

**(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕
(2)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状(めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖**を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
**(3)本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いため、投与後数時間は低血糖を起こすことがある。〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖の発現頻度が高かったので注意すること。
(4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2〜3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
(5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

(6)本剤は速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確立されていないので、スルホニルウレア剤と併用しないこと。〔「薬効薬理」の項参照〕

**(7)本剤の適用においては、糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

**(8)本剤を投与する際は、空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。

**(9)本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C8及び一部CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

**(1)血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤注1)	低血糖症状(空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から、血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなく**ブドウ糖**を投与すること。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
*ビグアナイド系薬剤 メトホルミン等		
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール		
*チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン		
DPP-4阻害剤 シタグリプチン等		
*GLP-1受容体作動薬注1)		
**SGLT2阻害剤		
β-遮断剤 プロプラノロール等		これらの薬剤の肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強作用による。
モノアミン酸化酵素阻害剤		
サリチル酸製剤 アスピリン等		サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
タンパク同化ホルモン剤		一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等		テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。
シクロスポリン		シクロスポリンはCYP3A4及び肝取り込みトランスポーターOATP1B1を阻害し本剤の血中濃度を増加させる可能性がある注2)。
デフェラシロクス		デフェラシロクスのCYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられている。併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告がある注2)。

注1)「重要な基本的注意」の項参照
注2)「薬物動態」の項参照

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じ投与量を調節すること。	アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序は不明であるが、卵胞ホルモンによるコルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。
ピラジナミド		機序は不明ではあるが、ピラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン等		利尿剤による血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下が考えられている。
フェニトイン		フェニトインはインスリン分泌を直接抑制する。
リファンピシン		リファンピシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

(3)その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	イソニアジドは本剤の主要代謝酵素であるCYP2C8の阻害作用を有するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、イソニアジドの糖質代謝阻害により血糖値上昇及び耐糖能異常を引き起こす。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。

4. 副作用

臨床試験において、836例中268例(32.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖・低血糖症状126例(15.1%)、振戦34例(4.1%)、めまい・ふらつき28例(3.3%)、空腹感27例(3.2%)等であった。(効能・効果の一変承認時)

(1)重大な副作用

1)低血糖

低血糖及び低血糖症状(15.1%)があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には**ブドウ糖**を投与するなど適切な処置を行うこと。

2)肝機能障害

肝機能障害(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)心筋梗塞(頻度不明)

外国において心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「その他の注意」の項参照]

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満
**代謝	血清カリウム上昇、尿酸上昇
*消化器	下痢、便秘、腹痛、悪心、腹部膨満感、逆流性食道炎、胃炎
*精神神経系	振戦、めまい・ふらつき、しびれ感、頭痛、眠気、イライラ感、浮遊感、集中力低下
過敏症注1)	蕁麻疹、瘙痒、発疹、紅斑
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇
腎臓	クレアチニン上昇、BUN上昇
血液	白血球増加
*眼	羞明、視野狭窄、霧視
*循環器	血圧上昇、期外収縮、動悸、頻脈
*その他	空腹感、倦怠感、脱力感、多汗、冷汗、浮腫、体重増加、ほてり、顔面蒼白、冷感、気分不良

注1) このような症状が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、血糖値に留意し、定期的に検査を行うなど経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。〕

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現割合がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。また、外国の臨床試験において本剤とNPH インスリン併用時に重篤な心筋虚血の発現が認められた症例が報告されている。

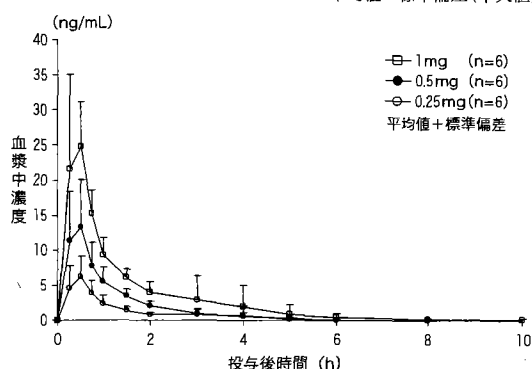
■薬物動態

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人男性に本剤0.25、0.5又は1mgを食直前に単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった[1]。

投与量(mg)	AUC(ng·h/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(min)	t1/2(min)
0.25(n=6)	7.5± 0.9	6.8±1.8	62.5±87.2(30)	46.4±12.6
0.5(n=6)	15.3± 4.4	13.6±6.7	27.5± 6.1(30)	45.4± 8.3
1(n=6)	31.5±12.0	27.7±8.8	25.0± 7.7(30)	66.5±17.4

平均値±標準偏差(中央値)

(2)食事の影響

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レパグリニドのCmaxの低下及びTmaxの延長が認められた[2]。

(健康成人男性12例、1mg単回投与)

投与時期	AUC(ng·h/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(min)	t1/2(min)
食直前(n=12)	26.7±8.7	25.7±7.8	33.8±18.2	48.2± 6.9
食 後(n=12)	24.8±5.3	11.4±2.7	123.8±80.4	46.9±17.1

平均値±標準偏差

(3)絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(外国人、12例)に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積は32.6L/h及び24.4Lであった[3]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(4)2型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤1mgを1日3回毎食直前(10分前)5日間経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性はみられなかった[4]。

投与日	AUC0-5h(ng·h/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(min)	t1/2(min)
投与1日目(n=6)	36.8±10.9	32.9±11.5	33.3±5.2	79.5±32.4
投与5日目(n=6)	35.0± 7.0	31.9± 8.5	31.7±4.1	88.6±11.0

平均値±標準偏差

(5)高齢者

健康成人(非高齢者)、健康高齢者及び2型糖尿病高齢患者(外国人、各12例)に本剤2mgを1日3回毎食直前(15分前)9日間(ただし投与1日目と9日目は空腹時1日1回)経口投与したときの血清中レパグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC0-tが1.1倍(1日目)及び0.9倍(9日目)、Cmaxが1.0倍(1日目)及び0.9倍(9日目)であった。また2型糖尿病高齢患者では健康成人と比べて、AUC0-tが1.7倍(1日目)及び2.4倍(9日目)、Cmaxが1.2倍(1日目及び9日目)であった[5]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(6)肝機能障害患者及び腎機能障害患者

慢性肝疾患患者(外国人、カフェインクリアランス＜0.8mL/min/kg、Child-Pugh分類B 9例及びC 3例)に本剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血清中レパグリニドのCmax及びAUCは健康成人(12例)の2.5倍及び4.3倍であった[6]。

また、2型糖尿病患者(外国人)に本剤2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき、軽～中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス40～80mL/min、12例)では、腎機能正常患者(12例)と比較して血清中レパグリニドのCmaxの上昇及びAUC0-∞の増加は認められなかったが、重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス20～39mL/min、10例)では、投与5日目のCmax及びAUC0-∞は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった[7]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(7)α-グルコシダーゼ阻害剤併用時

ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25～1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった[8)]。

投与量	AUC_{0-3h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)
0.25mg/回 (n=6)	8.79± 2.12	6.28±1.68	37.17±13.67	52.32± 6.40[注1)]
0.5mg/回 (n=8)	14.76± 6.48	10.34±5.40	51.13±52.14	51.03± 9.71[注2)]
1mg/回 (n=10)	33.43±16.59	24.54±8.98	34.5 ± 8.77	56.05±16.17

平均値±標準偏差

注1) n=5、注2) n=6

*(8)ビグアナイド系薬剤併用時

健康成人にレパグリニド1mgとメトホルミン500mgを同時に単回投与(外国人、55例)したとき、血漿中レパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-t}は12.89ng/mL及び17.11ng·h/mLであり[9)]、本剤1mgを単回投与(外国人、15例)したときのC_{max}及びAUC_{0-t}(13.51ng/mL及び16.55ng·h/mL)[10)]とほぼ同様であった。

***(9)チアゾリジン系薬剤併用時

健康成人(外国人、12例)に、ピオグリタゾン30mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目に本剤0.25mgを併用したとき、血漿中レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は本剤を単独投与したときの1.0倍及び0.9倍であった[11)]。

**(10)DPP-4阻害剤併用時

健康成人にシタグリプチン100mgを1日1回2日間投与し、2日目に本剤1mgを併用したとき、本剤を単独投与したときと比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった[12)]。

投与方法	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)
併用時(n=12)	17.75±4.05	18.62±6.77	0.51±0.05	1.32±0.32
単独投与時(n=12)	18.47±6.74	19.97±8.66	0.56±0.08	1.52±0.33

平均値±標準偏差

また、シタグリプチンの薬物動態に対する本剤の影響はなかった[12)]。

2. タンパク結合率

98.3～98.6% (in vitro、ヒト血漿、0.01～100μg/mL、限外ろ過法)[13)]

3. 代謝・排泄

レパグリニドの代謝には主として薬物代謝酵素CYP2C8が、また一部CYP3A4が関与していることがin vitro試験により確認されている。

健康成人男性(日本人及び外国人)に^{14}C標識レパグリニド2mg溶液を単回経口投与したとき、投与後3時間では、血清中には未変化体(約35%)のほか、代謝物としてピペリジン環水酸化体のグルクロン酸抱合体(約20%)及びジカルボン酸体(CYP3A4及びCYP2C8によって生成、約8%)が認められた。

投与した放射能の約9%は尿中に、約95%は糞中に排泄されたが、尿中及び糞中から未変化体はほとんど検出されなかった。糞中代謝物の組成はジカルボン酸体(63.4%)、ピペリジン環水酸化体(CYP2C8及びCYP3A4によって生成、14.4%)等であった[14)]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

4. 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討(濃度範囲0.05～5.5μmol/L)で、レパグリニドはCYP分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対して、20%以上の阻害作用を示さなかった[15)]。

CYP3A4のレパグリニドの代謝への寄与は小さいが、CYP2C8が阻害された場合、相対的に寄与が高まる可能性がある。レパグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある[16,17)]。

(1)ゲムフィブロジル

健康成人(外国人)に、ゲムフィブロジル(CYP2C8阻害剤、国内未承認、600mg、1日2回)を3日間投与し、3日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、$t_{1/2}$は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィブロジルに加えてイトラコナゾール(CYP3A4阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg)を併用したところ、レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、$t_{1/2}$は6.1時間に延長した[18)]。

(2)シクロスポリン

健康成人男性(外国人)に、シクロスポリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(本剤投与前日の夜及び当日の朝)本剤0.25mgを投与したところ、シクロスポリンを併用したときのレパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、$t_{1/2}$は併用による影響を受けなかった[17)]。

**(3)その他

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、レパグリニドの薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量[a)]	レパグリニドの薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比		
			AUC	C_{max}	$t_{1/2}$
デフェラシロクス[19)]	30mg/kg/回 1日1回4日間	0.5mg 4日目単回	2.3[c)]	1.6	−
シメチジン[20)]	400mg/回 1日2回4日間	2mg/回 4日間	1.16[d)]	0.96	−
ケトコナゾール[21)]	200mg/回 1日1回5日間	2mg 5日目単回	1.15[c)]	1.16	−
リファンピシン[22)]	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.68[c)]	0.74	−
リファンピシン[23)]	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.5[c)]	−	−
リファンピシン[23)]	600mg/回 1日1回7日間	4mg 8日目単回	0.2[c)]	−	−
シンバスタチン[24)]	20mg/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.01[e)]	1.26	−
経口避妊薬[b),25)]	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	0.97[e)]	1.20	−
ニフェジピン[26)]	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	0.90[f)]	0.95	−
クラリスロマイシン[27)]	250mg/回 1日2回5日間	0.25mg 単回	1.40[c)]	1.67	1.23
トリメトプリム[28)]	160mg/回 1日2回3日間	0.25mg 単回	1.61[c)]	1.41	1.20
イトラコナゾール[18)]	100mg/回 1日2回3日間	2mg/回 3日間	1.41[c)]	1.47	−

−：データなし又は比のデータなし

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) 経口避妊薬：エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲストレル150μgの配合剤

c) $AUC_{0-\infty}$、d) AUC_{0-28h}、e) AUC_{0-5h}、f) AUC_{0-6h}

また健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量[a)]	併用薬の薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比	
			AUC	C_{max}
ジゴキシン[29)]	0.25mg/回 1日1回9日間	2mg/回 9日間	1.03[e)]	1.03
ワルファリン[30)]	1日1回[b)]	2mg/回 3日間[c)]	R体S体ともに有意差なし	
テオフィリン[31)]	300mg/回 1日2回5日間	2mg/回 5日間	0.95[f)]	0.90
経口避妊薬[d),25)] (レボノルゲストレル)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.08[e)]	1.20
経口避妊薬[d),25)] (エチニルエストラジオール)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.21[e)]	1.19
ニフェジピン[26)]	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	1.00[g)]	0.89

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) ワルファリン：1日目10mg、2～9日目はプロトロンビン時間が14～18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14～18秒になる固定用量

c) ワルファリン投与15～17日目に3日間本剤を併用

d) 経口避妊薬：エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲストレル150μgの配合剤

e) AUC_{0-24h}、f) $AUC_{0-\infty}$、g) AUC_{0-6h}

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

■臨床成績

**いずれの試験でもLOCF(Last observation carried forward)法を適用した。

****1. 単剤療法**

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、最終評価時におけるHbA1c(NGSP)値の変化量は以下のとおりであった[32)]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ(n=36)	7.66±0.74	7.50±0.92	−0.16±0.38 (−0.28, −0.03)
0.25mg/回(n=37)	7.73±0.72	6.65±0.80	−1.08±0.63 (−1.29, −0.87)
0.5mg/回(n=36)	7.78±0.80	6.44±0.63	−1.34±0.66 (−1.57, −1.12)
1mg/回(n=37)	7.69±0.66	6.62±0.65	−1.06±0.58 (−1.26, −0.87)

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

また、本剤(1回0.5mg)又はナテグリニド(1回90mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値と副次評価項目である食後血清インスリン値の変化量及び群間差は以下のとおりであった[33,34]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡(本剤－ナテグリニド)	
	投与開始前[a)]	最終評価時[a)]	変化量[a)]	群間差†	P値
本剤(n=64)	7.72±0.74	6.55±0.63	−1.17±0.62	−0.30±0.08(−0.46, −0.15)	<0.001
ナテグリニド(n=66)	7.59±0.52	6.78±0.51	−0.81±0.39		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

投与群	食後経過時間	食後血清インスリン値(μU/mL)			群間比較‡(本剤－ナテグリニド)	
		投与開始前[a)]	最終評価時[a)]	変化量[a)]	群間差†	P値
本剤(n=60)	30分	20.50±19.48	29.18±17.59	8.68± 9.09	−12.59±2.24(−17.03, −8.14)	<0.001
ナテグリニド(n=61)		16.86± 9.11	38.22±20.60	21.36±14.63		
本剤(n=59)	1時間	28.70±21.53	41.79±29.84	13.08±14.98	−1.06±2.45(−5.91, 3.78)	0.665
ナテグリニド(n=61)		27.64±17.61	41.60±23.34	13.95±12.55		
本剤(n=60)	2時間	31.11±23.68	39.84±31.07	8.73±18.26	0.97±3.23(−5.43, 7.37)	0.765
ナテグリニド(n=61)		30.94±20.73	38.70±24.03	7.76±17.16		
本剤(n=60)	3時間	23.16±19.04	29.07±23.02	5.91±12.10	5.36±2.16(1.08, 9.65)	0.015
ナテグリニド(n=60)		22.00±18.09	22.65±17.90	0.65±11.70		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

長期投与試験(105例、0.25～1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.50±0.59%に対し最終評価時では6.67±0.63%(変化量−0.84±0.55%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された[35]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前17.1%(18/105例)に対し、最終評価時で73.3%(77/105例)に増加した。

****2. α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法**

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、主要評価項目である最終評価時におけるHbA1c(NGSP)値の変化量は以下のとおりであった[36]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ(n=32)	7.74±0.77	7.92±1.07	0.18±0.61(−0.04, 0.40)
0.25mg/回(n=32)	7.65±0.72	6.65±0.74	−1.00±0.50(−1.18, −0.82)
0.5mg/回(n=32)	7.75±0.82	6.52±0.66	−1.23±0.61(−1.45, −1.00)
1mg/回(n=32)	7.91±0.82	6.61±1.14	−1.30±0.69(−1.54, −1.05)

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

長期投与試験(109例、0.25～1mg/回、1日3回毎食直前、52又は64週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.78±0.80%に対し、最終評価時では6.69±0.70%(変化量−1.09±0.76%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された[37]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前11.0%(12/109例)に対し、最終評価時で67.9%(74/109例)であった。

****‡3. ビグアナイド系薬剤との併用療法**

メトホルミン(1日量750mg～2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった[38]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡(本剤－プラセボ)	
	投与開始前[a)]	最終評価時[a)]	変化量[a)]	群間差†	P値
本剤(n=92)	7.62±0.71	6.64±0.66	−0.98±0.72	−1.07±0.13(−1.33, −0.82)	<0.001
プラセボ(n=36)	7.52±0.87	7.64±1.15	0.13±0.63		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

メトホルミン(1日量750 mg～2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(119例、本剤0.25～1mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.63±0.82%に対し、最終評価時では6.87±0.84%(変化量−0.76±0.83%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された[39]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前21.8%(26/119例)に対し、最終評価時で66.4%(79/119例)であった。

****‡4. チアゾリジン系薬剤との併用療法**

ピオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった[40]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡(本剤－プラセボ)	
	投与開始前[a)]	最終評価時[a)]	変化量[a)]	群間差†	P値
本剤(n=87)	7.45±0.73	6.53±0.52	−0.93±0.51	−1.27±0.09(−1.45, −1.09)	<0.001
プラセボ(n=46)	7.52±0.69	7.85±1.01	0.32±0.60		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

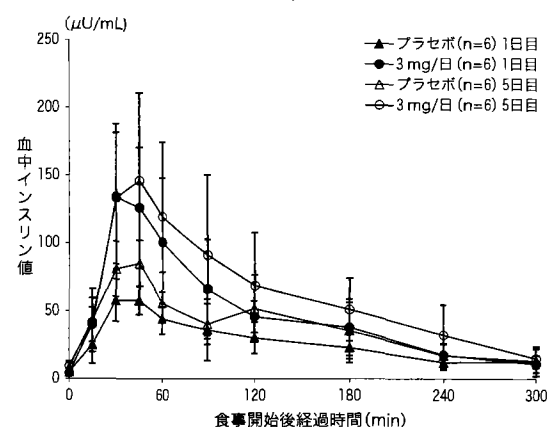
ピオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(117例、本剤0.25～1mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.63±0.88%に対し、最終評価時では6.66±0.57%(変化量−0.97±0.70%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された[41]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前23.9%(28/117例)に対し、最終評価時で68.4%(80/117例)であった。

****5. DPP-4阻害剤との併用療法**

シタグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(100例、本剤 0.25～1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.43±0.57%に対し、最終評価時では6.93±0.91%(変化量−0.50±0.82%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された[42]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前23.0%(23/100例)に対し、最終評価時で58.0%(58/100例)であった。

■薬効薬理

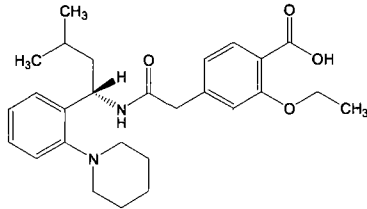
1. 血糖上昇抑制作用

(1)健康成人男性6例に本剤1mgを1日3回食直前に5日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された[43]。

(2)正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する[44,45]。

2. 作用機序

スルホニルウレア受容体を介し、ATP感受性カリウムチャネルを閉鎖することにより、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する[46-48]。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：レパグリニド　Repaglinide
化学名：(+)-(*S*)-2-Ethoxy-4-[2-[3-methyl-1-(2-piperidinophenyl) butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid
構造式：

分子式：$C_{27}H_{36}N_2O_4$
分子量：452.59
性　状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノール、ジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

■取扱い上の注意

本剤は吸湿により硬度が低下するため防湿性のPTPを使用している。使用直前にPTPから取り出すよう注意すること。

**■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

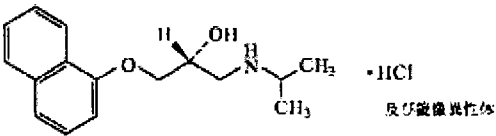
シュアポスト錠0.25mg：[PTP]　100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、500錠(10錠×50)
シュアポスト錠0.5mg　：[PTP]　100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、500錠(10錠×50)

■主要文献

1) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態(単回投与)
2) 大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
3) 大日本住友製薬資料：バイオアベイラビリティ試験
4) 大日本住友製薬資料：2型糖尿病患者における薬物動態
5) 大日本住友製薬資料：高齢者における薬物動態
6) 大日本住友製薬資料：肝機能障害患者における薬物動態
7) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
8) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態
* 9) Hoelscher, D. et al.：Clin. Drug Invest., 28：573, 2008
*10) 大日本住友製薬資料：日本人と白人の薬物動態比較試験
*11) Kajosaari, LI. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 62：217, 2006
**12) 大日本住友製薬資料：シタグリプチンとの薬物相互作用
13) 大日本住友製薬資料：血漿タンパク結合率
14) 大日本住友製薬資料：健康成人男性におけるレパグリニドの代謝及び排泄
15) 大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討
16) Niemi, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 77：468, 2005
17) Kajosaari, LI. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 78：388, 2005
18) Niemi, M. et al.：Diabetologia, 46：347, 2003
19) Skerjanec, A. et al.：J. Clin. Pharmacol., 50：205, 2010
20) 大日本住友製薬資料：シメチジンとの薬物相互作用
21) 大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用
22) 大日本住友製薬資料：リファンピシンとの薬物相互作用
23) Bidstrup, TB. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 60：109, 2004
24) 大日本住友製薬資料：シンバスタチンとの薬物相互作用
25) 大日本住友製薬資料：経口避妊薬との薬物相互作用
26) 大日本住友製薬資料：ニフェジピンとの薬物相互作用
27) Niemi, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 70：58, 2001
28) Niemi, M. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 57：441, 2004
29) 大日本住友製薬資料：ジゴキシンとの薬物相互作用
30) 大日本住友製薬資料：ワルファリンとの薬物相互作用
31) 大日本住友製薬資料：テオフィリンとの薬物相互作用
32) 大日本住友製薬資料：単剤後期第2相試験
33) 大日本住友製薬資料：単剤実薬対照比較試験
34) Kawamori, R. et al.：J. Diabetes Invest., 3：302, 2012
35) 大日本住友製薬資料：単剤長期投与試験
36) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用後期第2相試験
37) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験
*38) 大日本住友製薬資料：ビグアナイド系薬剤併用第3相試験
*39) 大日本住友製薬資料：ビグアナイド系薬剤併用長期投与試験
*40) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用第3相試験
*41) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用長期投与試験
**42) 大日本住友製薬資料：DPP-4阻害剤併用長期投与試験
43) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性(反復投与)
44) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)
45) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)
46) Gromada, J. et al.：Diabetologia, 38：1025, 1995
47) Fuhlendorff, J. et al.：Diabetes, 47：345, 1998
48) Hansen, AM. et al.：Diabetes, 51：2789, 2002

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8
提携
ノボ ノルディスクA/S デンマーク

（部会報告用）

1	販　売　名	インデラル錠 10 mg インデラル錠 20 mg
2	一　般　名	プロプラノロール塩酸塩
	本質・構造式	構造式： H OH H N CH₃ ・HCl CH₃ 及び鏡像異性体 分子式：$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ 分子量：295.80
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	インデラル錠 10 mg（1 錠中、プロプラノロール塩酸塩 10mg を含有） インデラル錠 20 mg（1 錠中、プロプラノロール塩酸塩 20mg を含有）
5	用法・用量	1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30～60mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は 120mg まで漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg、90mg と漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 3. 期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg、90mg と漸増し、1 日 3 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 0.5～2mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には 1 日 4mg/kg まで増量することができるが、1 日投与量として 90mg を超えないこと。 4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 20～30mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg まで漸増し、1 日 2 回あるいは 3 回に分割経口投与する。 5. 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合 通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として 1 日 0.5～2mg/kg を、低用量から開始し、1 日 3～4 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には 1 日 4mg/kg まで増量することができる。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	本態性高血圧症（軽症～中等症） 狭心症 褐色細胞腫手術時 期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防 片頭痛発作の発症抑制

		右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 （下線部は今回追加）
7	臨床機関	該当なし
8	備　　考	取扱い区分：1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品 ・審査報告書は別紙（1）として添付 ・添付文書（案）は、別紙（2）として添付 本剤は、交感神経β受容体遮断剤であり、今回「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請した。2014年5月30日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請が妥当であるとの事前評価を受けている。

2014年10月作成

日本標準商品分類番号
872123

劇薬、処方せん医薬品：
注意－医師等の処方せんにより使用すること

高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛　治療剤

インデラル®錠10mg

日本薬局方　プロプラノロール塩酸塩錠
INDERAL® Tablets 10mg

承認番号	14100AZZ04028
薬価収載	1967年7月
販売開始	1966年10月
再評価結果	1975年10月
効能追加	201X年X月

貯　法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者［気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。］
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者［アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。］
4. 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者［これらの症状が悪化するおそれがある。］
5. 心原性ショックの患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
6. 肺高血圧による右心不全のある患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
7. うっ血性心不全のある患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
8. 低血圧症の患者［心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。］
9. 長期間絶食状態の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。］
10. 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）［症状が悪化するおそれがある。］
11. 未治療の褐色細胞腫の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
12. 異型狭心症の患者［症状が悪化するおそれがある。］
13. 安息香酸リザトリプタンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インデラル錠10mg
成分・含量（1錠中）	プロプラノロール塩酸塩10mg
添加物	D-マンニトール、ゼラチン、 ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム

2. 性状

販売名	インデラル錠10mg
剤形	割線のある白色・円形の素錠
外形 表面	ZNC 219
外形 裏面	10
外形 側面	
直径	約6.5mm
厚さ	2.3～2.7mm
重量	約0.11g
識別コード	ZNC219:10

【効能・効果】

本態性高血圧症（軽症～中等症）
狭心症
褐色細胞腫手術時
期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防
片頭痛発作の発症抑制
右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. **期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防**
小児等に、期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防を目的に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
2. **片頭痛発作の発症抑制**
本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。
3. **右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制**
ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。

【用法・用量】

1. **本態性高血圧症（軽症～中等症）に使用する場合**
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. **狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合**
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
3. **期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合**
成人
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児
通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。
4. **片頭痛発作の発症抑制に使用する場合**
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。
5. **右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合**
通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
   (1) うっ血性心不全のおそれのある患者［心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど、慎重に投与すること。］
   (2) 甲状腺中毒症の患者［中毒症状をマスクするおそれがある。］
   (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態（手術前後等）の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］
   (4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者［薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。］
   (5) 重度でない末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［症状が悪化するおそれがある。］
   (6) 徐脈のある患者（「禁忌」の項参照）［徐脈が悪化するおそれがある。］
   (7) 房室ブロック（I度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］
   (8) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）
   (9) 小児等 ［痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖を起こすことがある。］
2. **重要な基本的注意**
   (1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。
   なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
   (2) 本剤使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも特に高齢者においては同様の注意をすること。
   (3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
   (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
   (5) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
   (6) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。
3. **相互作用**
   本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される。
   (1) **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
安息香酸リザトリプタン（マクサルト）	リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

   (2) **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン、 β遮断剤（チモロール等の点眼剤を含む）等	交感神経系の過剰の抑制（徐脈、心不全等）をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされると考えられている。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用（心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等）を増強させる。 薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇、頭痛、嘔気等）を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。 また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制（徐脈、心停止等）があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。 また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。 また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。
麦角アルカロイド エルゴタミン等	下肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流を低下させると考えられている。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
アルコール	本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるので注意すること。	アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチトクロームP450によって代謝をうける。このため、チトクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4. **副作用**

高血圧症の使用成績調査症例11,303例中、403例（3.6%）に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.8%（87件）を含む循環器系の副作用1.4%（156件）、めまいなどの精神神経系の副作用1.3%（142件）であった。（使用成績調査の結果）

(1) **重大な副作用**

1) **うっ血性心不全（又はその悪化）、徐脈、末梢性虚血（レイノー様症状等）、房室ブロック**（0.1〜5%未満）；**失神を伴う起立性低血圧**（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病**（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **気管支痙攣**（0.1〜5%未満）；**呼吸困難、喘鳴**（0.1%未満）：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ_2作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	0.1〜5%未満	0.1%未満
過敏症注1)	発疹等	
循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調
眼注2)		視力異常、霧視、涙液分泌減少
消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等	
肝臓		肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等）
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。［角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため］

5. **高齢者への投与**

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。［脳梗塞等が起こるおそれがある。］

(2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。（「重要な基本的注意」の項参照）

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。

(2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。

7. **小児等への投与**

(1) **期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防**

低出生体重児に対する安全性は確立していない。

(2) **本態性高血圧症（軽症〜中等症）、狭心症、褐色細胞腫手術時、片頭痛発作の発症抑制**

小児等に対する安全性は確立していない。

(3) <u>**右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制**</u>

<u>低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。</u>

8. **過量投与**

過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物（1〜2mg）を静注し、更に必要に応じてβ_1刺激剤であるドブタミン（毎分2.5〜10μg/kgを静注）を投与する。グルカゴン（10mgを静注）が有効であったとの報告もある。

気管支痙攣は高用量のβ_2作動薬（静注及び吸入−患者の反応に応じて投与量を増減）により消失させることができる。アミノフィリン水和物（静注）、イプラトロピウム（吸入）も考慮すること。

グルカゴン（1〜2mgを静注）が気管支拡張を促すという報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

9. **適用上の注意**

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

10. **その他の注意**

(1) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。

(2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. **血中濃度**[1)]

健康男子に本剤20mgを5時間毎に3回反復経口投与したところ、投与後1.5時間に最高血漿中濃度（42.9ng/mL）が認められ、消失半減期は3.9時間であった。

薬物動態パラメータ（n=10）：

Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	$T_{1/2}$(hr)
1.5	42.9±19.3	3.9±0.5

(mean±S.E.M.)

また、本剤20mgを1日3回8日間連日経口投与した場合も、血漿中濃度曲線に変化はみられなかった。

2. **代謝**[2]
プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われ、健康男子に経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、グルクロン酸抱合体、4-ヒドロキシプロプラノロールなどの代謝物が認められた。
3. **分布**[3]
プロプラノロールは脳内に移行することが脳手術を必要とした患者について示されている(英国での成績)。
4. **排泄**
^{14}C-プロプラノロールを患者に経口投与したところ、投与量のほとんどが48時間以内に尿中に排泄され、糞便中に排泄されたのは約1～4%であった(英国での成績)[4]。
また、期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている(米国での成績)[5]。

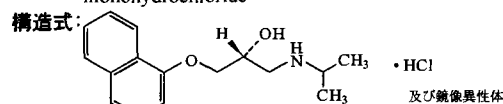
【臨床成績】

[成人]
二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次の通りである。
1. **本態性高血圧症**
軽症～中等症を主とする本態性高血圧症に対する有効率は56.8%(499/879)であった。
二重盲検試験[6),7)]の結果、本剤の有用性が認められた。
2. **狭心症**
狭心症に対する有効率は65.1%(84/129)で、発作回数、亜硝酸剤使用量の減少、心電図所見の改善等がみられた。二重盲検試験[8)]において本剤の有用性が認められた。
3. **不整脈**
期外収縮、洞性頻脈を主とする不整脈に対する有効率は56.3%(151/268)であった。

【薬効薬理】

1. **交感神経β受容体遮断作用**
健康成人男子[9),10)]及び健康成人女子[9)]にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、イソプレナリン負荷[9)]及び運動負荷[10)]による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ、交感神経β受容体遮断作用を示した。
2. **降圧作用**
プロプラノロール塩酸塩は本態性高血圧症患者に対し連続経口投与により降圧作用を示すが、その作用機序については、心拍出量に対する作用[11)]、レニン分泌抑制作用[12)]、末梢血管抵抗減少作用[13)]が高血圧症患者において認められているほか、ネコを用いた実験で中枢作用[14)]、モルモット心房標本を用いたin vitroの実験で交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用[15)]等が示されている。
3. **膜安定化作用**[16)]
プロプラノロール塩酸塩はウサギ心房筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示した。
4. **内因性交感神経刺激作用**[17)]
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:プロプラノロール塩酸塩(Propranolol Hydrochloride)(JAN)(日局)
化学名:(2*RS*)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride
構造式:

分子式:$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$
分子量:295.80
融点:163～166℃
性状:白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。
メタノール溶液(1→40)は旋光性を示さない。
光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

【包装】

インデラル錠10mg:[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)
[バラ]500錠

【主要文献】

1) Ohashi, K., et al.:Arzneim.-Forsch., 34(1), 4, 507, 1984
2) 社内資料
3) Cruickshank, J.M., et al.:Clin. Sci., 59, 453s, 1980
4) Paterson, J.W., et al.:Pharmacol. Clin., 2, 127, 1970
5) Bauer, J.H., et al.:Am. J. Cardiol., 43, 860, 1979
6) 尾前照雄 他:医学のあゆみ, 105(8), 790, 1978
7) 山崎 昇 他:医学のあゆみ, 96(13), 910, 1976
8) 宮下英夫 他:臨床と研究, 58(4), 1267, 1981
9) Cleaveland, C.R., et al.:Arch. Intern. Med., 130, 47, 1972
10) Coltart, D.J., et al.:Br. Med. J., 3, 731, 1970
11) Frohlich, E.D., et al.:Circulation, 37, 417, 1968
12) Bühler, F.R., et al.:N. Engl. J. Med., 287(24), 1209, 1972
13) Tarazi, R.C., et al.:Am. J. Cardiol., 29, 633, 1972
14) Day, M.D., et al.:Nature New Biol., 242, 30, 1973
15) Adler-Graschinsky, E., et al.:Br. J. Pharmacol., 53, 43, 1975
16) Morales-Aguilera, A., et al.:Br. J. Pharmacol., 24, 332, 1965
17) Barrett, A.M., et al.:Br. J. Pharmacol., 40, 373, 1970

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
0120-189-115
FAX 06-6453-7376

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

（新聞発表用）

1	販売名	ミレーナ 52mg
2	一般名	レボノルゲストレル
3	申請者名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	1 システム中、レボノルゲストレル 52mg 含有
5	用法・用量	本剤 1 個を子宮腔内に装着する。
6	効能・効果	避妊 過多月経 <u>月経困難症</u>（下線部は今回追加）
7	備考	「添付文書（案）」は、別紙として添付 本剤は、子宮内黄体ホルモン放出システムであり、今回、医薬品第一部会（平成 26 年 5 月 30 日）における事前評価結果に基づき、「月経困難症」に関する効能追加について公知申請を行った。

別紙

201X 年●月改訂（第●版）
2014 年 9 月改訂

貯　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品注)

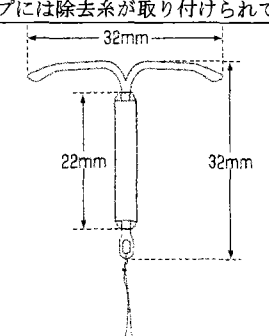
子宮内黄体ホルモン放出システム

ミレーナ® 52mg

（レボノルゲストレル放出子宮内システム）

（案）

Mirena

日本標準商品分類番号	872549, 872529
承認番号	21900AMY00008
薬価収載	2014 年 9 月（健保等一部限定適用）
販売開始	2007 年 4 月
効能追加	201X 年 X 月
国際誕生	1990 年 5 月

D●

本剤は，HIV 感染（エイズ）及び他の性感染症（例えば梅毒，性器ヘルペス，淋病，クラミジア感染症，尖圭コンジローマ，膣トリコモナス症，B 型肝炎等）を防止するものではないこと，これらの感染防止には，コンドームの使用が有効であることを使用者に十分説明すること．

■ 禁忌（次の患者又は女性には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性
(2) 性器癌及びその疑いのある患者［癌の悪化のおそれがある．］
(3) 黄体ホルモン依存性腫瘍及びその疑いのある患者［ホルモン依存性腫瘍の悪化のおそれがある．］
(4) 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある．出血が性器癌による場合は，悪化のおそれがある．］
(5) 先天性，後天性の子宮の形態異常（子宮腔の変形を来しているような子宮筋腫を含む）又は著しい位置異常のある女性［本剤を正確な位置に装着することが困難である．］
(6) 性器感染症（カンジダ症を除く）のある患者［骨盤内炎症性疾患（PID）のリスクが上昇するおそれがある．］
(7) 過去 3 ヵ月以内に性感染症（細菌性膣炎，カンジダ症，再発性ヘルペスウイルス感染，B 型肝炎，サイトメガロウイルス感染を除く）の既往歴のある女性［PID のリスクが上昇するおそれがある．］
(8) 頸管炎又は膣炎の患者［PID を起こすおそれがある．］
(9) 再発性又は現在 PID の患者［症状が悪化することがある．］
(10) 過去 3 ヵ月以内に分娩後子宮内膜炎又は感染性流産の既往歴のある女性［子宮内膜炎を起こすおそれがある．］
(11) 子宮外妊娠の既往歴のある女性［子宮外妊娠が起こるおそれがある．］
(12) 本剤又は子宮内避妊用具（IUD）装着時又は頸管拡張時に失神，徐脈等の迷走神経反射を起こしたことのある女性［本剤の装着及び除去に際して迷走神経反射を起こすおそれがある．］
(13) 重篤な肝障害又は肝腫瘍の患者［肝臓への負担が増加し，症状が増悪するおそれがある．］
(14) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］

■ 組成・性状

販売名	ミレーナ 52mg
成分・分量	1 システム中，レボノルゲストレル 52mg 含有
添加物	ポリジメチルシロキサン硬化エラストマーM，ポリジメチルシロキサン硬化チューブ M
色・性状	T 型フレームの垂直軸に白色円筒状の内容薬剤を取り付け，この内容薬剤の部分を半透明の剤皮で覆ったものである．この T 型フレームは白色で，垂直軸の上端が 2 本の弓状のアームとなっており，垂直軸の下端はループになっている．このループには除去糸が取り付けられている．
外形・大きさ	32mm／22mm／32mm

■ 効能・効果

避妊
過多月経
月経困難症

効能・効果に関連する使用上の注意
＜過多月経の場合＞
器質性過多月経の患者では，原疾患の治療を優先すること．

■ 用法・用量

本剤 1 個を子宮腔内に装着する．

■ 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者又は女性には慎重に投与すること）

(1) 先天性心疾患又は心臓弁膜症の患者［感染性心内膜炎の危険性がある．本剤を装着又は除去するときは抗生物質を予防的に投与することが望ましい．］
(2) 糖尿病患者［耐糖能が低下することがあるので，十分コントロールを行うこと．］
(3) 肝障害のある患者［「禁忌」(13)の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の取扱いは，産婦人科医（母体保護法指定医又は日本産科婦人科学会認定医）が行うこと．
(2) IUD において経産婦の装着と比較して脱出，妊娠，出血・疼痛，感染症，迷走神経反射の頻度が高いとの報告があるので，未経産婦には第一選択の避妊法としないこと．

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

(3) 本剤の**装着前に，副作用の可能性についてよく説明**すること．また，他の避妊法と同様に，本剤による**避妊効果は必ずしも 100%ではないことを説明**すること．［「臨床成績」の項参照］また，妊娠や子宮外妊娠が疑われる場合の対応についても説明しておくこと．［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］

(4) 本剤の装着後，出血パターンが不規則になる．装着後数ヵ月間は月経中間期出血が発現することが多いが，通常は装着継続中に消失する．長期間持続する場合は，子宮内膜の疾患によるものでないことを確認するために適切な検査を考慮すること．

(5) 徐々に稀発月経が発現し，約 20%の女性に無月経がみられる．前回の月経から 6 週間以内に月経が起こらない場合は妊娠の可能性も考慮すること．

(6) **装着前に骨盤内諸臓器，乳房の検査，膣内容の検査を含む診察**を行うこと．**妊娠**していないこと，**性感染症**に罹患していないことを確認すること．

(7) 本剤は，滅菌処理したディスポーザブル製品であるので，いったん装着した後，除去又は脱出した場合は**再度使用しないこと**．

(8) **装着後 3 ヵ月以内，1 年後（又は必要に応じそれ以前）に受診させ**，1 年以上装着する場合は，以後少なくとも 1 年に 1 度は受診するよう指導し，**本剤の位置の確認及び必要に応じた諸検査を実施**すること．

(9) 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の使用にあたっては，器質的疾患の増悪の有無を確認するため，不正性器出血の発現に注意し，定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと．本剤装着中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や，臨床症状の改善がみられない場合は，他の治療法も勘案したうえで装着継続の判断を行うこと．特に，子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）は，頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので，画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと．

(10) 次のような場合には**受診するよう指導**すること．
1) 多量の性器出血があったとき，又は装着後数ヵ月以降に月経中間期出血が継続してみられたとき，あるいは出血量の増加など出血のパターンが変化したとき
2) 前回の月経から 6 週間以内に月経が起こらない場合や，悪心，嘔吐，食欲不振等の妊娠を疑う兆候がみられたとき
3) 月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まるなど子宮外妊娠を疑う兆候がみられたとき
4) 性交痛又は性交後出血があったとき
5) 異常な帯下，外陰部瘙痒等があったとき
6) 発熱を伴う下腹部痛があったとき
7) 持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）があったとき
8) 性交時にパートナーが除去糸に触れ，陰茎痛を訴えたとき

その他，異常を自覚した場合は，速やかに受診するよう指導すること．

(11) 次のような場合には除去すること．
1) 重篤な副作用が発現したとき
2) 子宮穿孔の可能性が考えられたとき
3) 本剤の部分脱出を認めたとき
4) 妊娠が認められたとき［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
5) その他，医師が除去の必要を認めたとき

(12) 本剤の効果は主に子宮内膜への局所作用に基づくものであり，通常排卵周期があるが，卵胞閉鎖が遅れ，卵胞形成が継続することがある．超音波検査時に卵巣嚢胞が観察された場合は，経過観察を行うこと．ほとんどは無症状であるが，骨盤痛又は性交痛を伴う場合もある．また，通常 2～3 ヵ月の観察期間中に消失するが，まれに，大きくなりすぎた卵巣嚢胞の切除や卵巣嚢胞破裂に伴う出血の処置等を必要とする場合がある．使用者に経過観察のため来院の必要性を説明し，持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）が起こった場合は，速やかに受診するよう指導すること．

(13) 装着・除去に関しては次のような点に注意すること．
1) 装着の時期：
①妊娠初期における装着を防止するため月経開始後 7 日以内に装着すること．妊娠初期の流産又は妊娠初期の人工妊娠中絶の場合は直後に装着してもよい．本剤使用者が新しいものを装着しなおす場合は，月経周期のいつでも装着が可能である．
②分娩後の装着は穿孔や脱出の可能性が高くなるので，子宮の回復（6 週間以上）を待つこと．また，授乳中の女性の子宮は穿孔のリスクが高くなるので注意すること．
③骨盤内手術（帝王切開術，子宮筋腫核出術等）後の女性では，術部の回復を確認してから装着すること．
2) 装着時の注意：
①本剤はエチレンオキサイドガス滅菌済みである．無菌的に包装を開封して装着すること．本剤のヒートシール包装が開封前に破損していないことを確認すること．
②装着前に子宮頸管及び子宮腔の屈曲方向と長さを測定すること．子宮腔長が比較的短い女性では挿入が困難な場合がある．
③脱出を防ぎ，効果を確実に発揮させるために，本剤を正しい位置に装着すること．
④本剤装着時に痛みと出血を伴うことがある．迷走神経反射として，失神，徐脈，またてんかんの患者は発作を起こす可能性があるので注意すること．
3) 装着後の管理：
①自然脱出
自然脱出の可能性があることを説明し，脱出に気付いたら速やかに受診するよう指導すること．子宮腔長が比較的短い女性では脱出のリスクが高くなる．部分脱出の場合でも，効果が低下するおそれがある．部分脱出あるいは完全脱出の兆候として出血及び疼痛があらわれることがあるが，使用者が気付かないうちに脱出することもありうる．正しい位置にない場合は，除去して，新たな本剤を装着すること．なお，使用者自身が除去糸を確認することで脱出の有無を確かめることができる．
②位置の確認
定期検診時に本剤の位置を確認すること．本剤の位置は超音波検査によって確認できるが，妊娠していないことが確認されれば単純レントゲン撮影も可能である．
③装着後数日間は，出血，下腹部痛，腰痛，帯下等の症状があらわれることがある．これらの症状が継続する場合やひどい場合は受診するよう指導すること．

4) 除去に関する注意：

①除去の時期

月経期間以外に除去し，その後新たな本剤又はIUD を装着しない場合，除去前 1 週間以内に性交渉があれば妊娠する可能性がある．除去後妊娠を望まない場合は月経期間中に除去すること．

②除去時の注意

本剤除去時に痛みと出血を伴うことがある．迷走神経反射として，失神，徐脈，またてんかんの患者は発作を起こす可能性があるので注意すること．なお，除去後約 1 週間以内に消退出血が起こることがある．

③除去後の本剤の外形確認

円筒部がずれて水平アーム部を包み込んだ例や円筒部が子宮内に残された例が報告されているので，除去後に本剤の外形の異常又は欠損がないかを確認すること．

(14) 本剤は**装着後 5 年を超えないうちに除去又は交換**すること．

3. 副作用

総症例 482 例中 428 例（88.8%）に副作用が認められ，主な副作用は月経異常（過長月経，月経周期異常等）379 例（78.6%），卵巣嚢胞 61 例（12.7%），除去後の消退出血 57 例（11.8%），月経中間期出血 48 例（10.0%），腹痛 38 例（7.9%）等であった．（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **骨盤内炎症性疾患（PID）**（0.2%未満）：発熱，下腹部痛，膣分泌物の異常等の症状を伴う PID があらわれることがある．海外において，骨盤内感染症が重症化して敗血症（A 群β溶血性レンサ球菌性敗血症等）に至った症例が報告されている．PID は装着時の汚染が原因の場合には，一般的に装着後 20 日以内に発現することが多い．性感染症のある女性では PID のリスクが高い．副腎皮質ホルモンの長期投与療法を受けている場合は，感染症に対する特別な注意が必要である．骨盤内の炎症が起こると妊孕性が低下し，子宮外妊娠の危険性が高くなる．PID が認められた場合は，抗生物質の投与等適切な処置を行うこと．再発性の子宮内膜炎又は骨盤内感染が起こった場合，あるいは，急性の感染症に対する治療効果が開始後数日間内に認められない場合は，本剤を除去すること．異常な帯下等，感染が疑われる他の症状がある場合でも，細菌学的検査を行い，経過を観察すること．

2) **子宮外妊娠**（頻度不明）：本剤装着中に妊娠した場合，その約半数が子宮外妊娠である．子宮外妊娠，骨盤内の手術，又は骨盤内感染症の既往歴のある女性が妊娠した場合，子宮外妊娠の可能性が高い．月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まった場合は，子宮外妊娠の可能性を考慮すること．子宮外妊娠の場合は，速やかに本剤を除去し，必要な処置を行うこと．

3) **穿孔**（頻度不明）：子宮穿孔又は子宮体部や頸部への部分的貫入が起こることがあるが，これは装着時に起こることが多く，効果が低下するおそれがある．挿入が困難であったり，装着時又は装着後に異常な痛みや出血があった場合は，速やかに穿孔の可能性を考慮すること．穿孔又は部分的貫入した場合は，本剤は除去すること．

4) **卵巣嚢胞破裂**（頻度不明）：卵巣嚢胞が破裂することがあるので，卵巣嚢胞が認められた場合は，経過観察を十分に行い，持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）等の異常が認められた場合には，速やかに適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので，このような場合には適切な処置を行うこと．

	5%以上	5%未満	頻度不明
代謝・栄養障害		浮腫，末梢性浮腫，高トリグリセライド血症，フェリチン上昇，体重増加	
精神神経系		頭痛，抑うつ	気分の変化，性欲減退，片頭痛，神経過敏
消化器		悪心，鼓腸放屁	
皮膚		痤瘡，湿疹	多毛，脱毛，瘙痒
過敏症		蕁麻疹	発疹，血管浮腫
肝臓		γ-GTP 上昇，肝機能異常	
乳房		乳房痛	乳房緊満
生殖器	月経異常（過長月経，月経周期異常等），月経中間期出血，除去後の消退出血，卵巣嚢胞	無月経，月経困難症，過多月経，卵巣疾患，膣炎，外陰炎，陰部瘙痒，白帯下，生殖器モニリア症，本剤の脱出，装着・除去時の疼痛・出血	生殖器感染症，子宮頸管炎，骨盤痛
その他	腹痛	背部痛，倦怠感，白血球増多	血圧上昇

4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，本剤を装着しないこと．また，本剤の使用中に妊娠した場合には以下のように適切な処置を行うこと．

1) **子宮外妊娠の場合**：速やかに本剤を除去し，必要な処置を行うこと．

2) **子宮内妊娠の場合**：

①原則として，本剤を**除去**すること．使用者には本剤の除去や子宮ゾンデ診は自然流産に至ることがあることを説明すること．

②**黄体ホルモンの局所的曝露による胎児への影響**を完全に否定することはできないため，使用者に胎児への影響の危険性について十分に説明した上，妊娠の中断も考慮すること．［本剤装着中の妊娠の報告は少ないため，妊娠の転帰に関する報告は限られているが，本剤との関連性を否定できない出生児の外性器異常の報告がある．また，黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係について，いまだ確立されたものではないものの，心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では，対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホ

ルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている.]

③**妊娠の継続**を希望し,本剤が除去できない場合は,妊娠の経過をよく観察し,十分管理すること.また,使用者には,装着したまま妊娠を継続した場合には,流産(敗血性流産を含む)や早産の危険性が高くなること,黄体ホルモンの胎児への曝露,早産により起こり得る胎児への影響を説明し,インフルエンザ様の症状,発熱を伴う腹部仙痛,出血などの妊娠の合併症を示唆する異常がみられた場合は直ちに受診するよう指導すること.

(2) 母乳中への移行が報告されているため,授乳中の女性には第一選択としないこと.

5. その他の注意

経口,注射の黄体ホルモン避妊剤において,有意ではないがわずかな心血管系のリスク上昇を示唆する報告があるので,下肢の疼痛・浮腫,突然の息切れ,胸痛,激しい頭痛,急性視力障害,著しい血圧上昇等の症状・状態があらわれた場合は除去を考慮し,適切な処置を行うこと.

■ 薬物動態

本剤のレボノルゲストレルの子宮腔への初期放出速度は 20μg/日である.なお,5年後には 10μg/日に減少し[1],5年間の平均放出速度は 14μg/日である.

健康な日本人女性に本剤を装着したとき,レボノルゲストレルは子宮組織から速やかに吸収され全身血中へ移行し,装着後1年間の血清中濃度は 290~360pg/mL であった.本剤除去後は,血清中レボノルゲストレル濃度は速やかに低下し,7日後には血清中に検出されない[2].

また,出産後の女性に装着した試験より,レボノルゲストレルの母体用量の約 0.1%が母乳中に排泄されると考えられた.(外国データ)

■ 臨床成績

1. 避妊

国内臨床試験においては1年目までに 482 例中 2 例[2],海外臨床試験においては1年目までに 2,848 例中 4 例の妊娠が報告された.

また,海外臨床試験 2,245 例における 5 年目までの累積妊娠率は 0.71%であった.

2. 過多月経

特発性過多月経※1患者を対象とした海外無作為化オープン比較臨床試験[3]において,本剤群※2及び酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)群※3でのベースラインから最終評価時の月経血の減少量(中央値)は,それぞれ−128.8mL,−17.8mLであり,両群間に有意な差がみられた.また,治療が有効※4であった症例の割合は,それぞれ84.8%(67/79例)及び22.2%(18/81例)であり,両群間に有意な差がみられた.

	月経血の減少量(mL)	
	中央値	範囲
本剤群(82 例)	−128.8	−393.6 ~ +1242.2
MPA 群(83 例)	−17.8	−271.5 ~ +78.6

※1:アルカリ・ヘマチン法で測定した月経周期あたりの月経血量が80mL 以上

※2:月経開始から 7 日以内に子宮腔内に装着し,装着日から 30 日を1周期として6周期投与

※3:各月経周期の 16 日目から 10 日間,1日1回 10mg を6周期経口投与

※4:月経血量が 80mL 未満で且つベースラインに比べ月経血量が50%以上減少

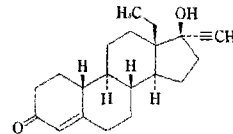
■ 薬効薬理

本剤から放出されたレボノルゲストレルは子宮内で局所的なプロゲスチン作用を示し,子宮内膜における高濃度のレボノルゲストレルは子宮腺の萎縮や間質の脱落膜化などの形態変化をもたらす.本剤の避妊効果は主として子宮内膜への局所作用によるが,局所的な異物反応も寄与している.また,レボノルゲストレルは子宮頸管粘液の粘性を高めて精子の通過を阻止し,一部の女性では排卵が抑制される.

子宮内膜への形態学的変化をもたらす作用により,月経血量を減少させるとともに,月経困難症の症状を軽減させると考えられる.

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:

H₃C OH ≡CH H H H H O

一般名:レボノルゲストレル(Levonorgestrel)〔JAN〕

化学名:(−)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式:$C_{21}H_{28}O_2$

分子量:312.45

融 点:235~241℃

性 状:本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である.本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく,アセトニトリル,メタノール,エタノール(99.5),アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく,水にほとんど溶けない.

■ 取扱い上の注意

使用期間(交換時期)

装着後5年を超えないうちに除去又は交換すること.

■ 包 装

1個×1,1個×3

■ 主要文献

1) バイエル薬品社内資料[放出速度の算出方法](2007)

2) 丸尾 猛他:診療と新薬 43:1157(2006)

3) Kaunitz AM. et al.:Obstet. Gynecol. 116:625(2010)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

■ 保険給付上の注意

本剤を「避妊」の目的で使用した場合には,保険給付の対象とはなりません.

具体的な装着及び除去方法については「装着・除去方法説明書」をご参照ください.

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号